动 物 学 研 究 2000, Feb. 21 (1): 17~22　　CN 53-1040/Q　ISSN 0254-5853
Zoological Research

综 述

细胞凋亡与细胞程序性死亡

郑德枢
(广州医学院神经科学研究所 广州 510182 sylshu@public.guangzhou.gd.cn)

摘要：细胞凋亡与程序性死亡是多细胞动物生命过程中必不可少的正常过程，它与细胞增殖具有同样重要意义。细胞凋亡与程序性死亡失控不仅扰乱发育，还导致病变。因此，这一领域的研究受到生命科学研究者的广泛重视，进展很快。本文从凋亡的定义、形态学特点、诱导、生物化学背景、基因调控等5个方面综合分析了近年来国内外的研究进展。

关键词：程序性死亡；凋亡；基因调控；生化背景
中图分类号：Q255　**文献标识码**：A　**文章编号**：0254-5853(2000)01-017-06

1 细胞凋亡与细胞程序性死亡的定义

在发育过程及成熟细胞中，部分细胞死亡是正常过程，这一概念早在40多年前已由Glicksmann (1950) 提出。这种正常的细胞死亡是动物细胞的基本特性，它发生在大部分发育的组织中，许多组织整个生命过程中都存在正常的细胞死亡。近年来，细胞死亡被用不同方法加以分类，其中主要可将其分为两大类：意外死亡和程序死亡。意外死亡是指由不同的物理、化学因素，包括缺氧、缺血、损伤及不同的外源生物因素导致的死亡；程序死亡是指发生在内环境部分正常生理性稳定的细胞死亡，特别是在胚胎发生中的死亡，这对正常细胞更新及在发育过程中重整模式是必要的。因此，程序性细胞死亡代表的不是细胞对外来损伤的效应，而是对激素、生长因子及离子内环境稳定改变的反应。多细胞机体在其发育过程中的一定时期需要细胞程序性死亡 (Sanuder, 1966)。最早对发育中细胞死亡现象及意义进行综述的是Glicksmann(1950)，他把这种细胞死亡分为3种类型：①形态发生性，完成结构的形态发育；②组织发生性，与组织和器官的分化伴随发生；③种系发生性，幼体以及退化的结构消除。在神经发育期间，细胞程序性死亡的发生频率甚高，在肢体发育过程中亦如此。早在1964年，Lockshin等在研究昆虫变态时便注意到一些细胞按明显规律的预定程序死亡，从而提出程序性死亡(programmed cell death, PCD)这一概念。1966年Tara等注意到这种细胞程序性死亡需要蛋白质的合成，从而认为细胞在程序性死亡中扮演主角。1972年Kerr等在研究肝缺血时注意到两种不同的细胞死亡形式：第1种，细胞膜解体，细胞器形态改变、溶酶体消失即坏死；而第2种则细胞膜

收稿日期：1999-08-19；修改稿收到日期：1999-11-02

(上接第16页)

fish revealed the neuroendocrine interactions between the gonadotropic axis and the somatotropic axis. For example, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and dopamine could stimulate the release of growth hormone, sex steroid could modulate growth hormone secretion; also, growth hormone could accelerate gonadal development and maturation. Some new findings from studies on fish have not yet been obtained in mammals and other vertebrates are remains to be further investigated.

Key words: Fish; Growth hormone; Gonadotropin; Growth; Reproduction; Neuroendocrine regulation

完整，细胞器形态完整，染色质固缩，核碎裂，细胞最终自行分割为若干外膜完整的小体。Kerr根据这些表现套用希腊语描写树叶凋落的名词apoptosis(凋亡)(apo: away, from 离开; ptosis: falling 落下)来命名这种细胞死亡形式。其后许多研究者观察到在组织发育过程中及在正常生理状态下均有细胞凋亡现象。由于细胞凋亡时需启动其内在的、包括特殊基因的转录及蛋白质合成的主动的死亡程序，故亦有人把凋亡描述为程序性的细胞自杀。

Kerr等根据绝大部分哺乳类动物细胞程序性死亡过程中超微结构变化与凋亡相似的特点，认为所有程序性死亡都是通过凋亡实现的。这一假设后来被广泛接受。另外一些学者认为程序性细胞死亡是一种由细胞特定基因调控的细胞自杀过程，是功能性概念，而细胞凋亡是形态学概念。细胞的主动性死亡同时符合程序性细胞死亡和细胞凋亡的定义，以致许多学者把凋亡及程序性死亡两个名词等同使用。但Wylie (1984) 观察到一些确定是程序性死亡的细胞极少表现目前已被公认的凋亡过程的特点，其后不少报告进一步证实某些细胞表现出明显不同于凋亡过程的程序性死亡，虽然这两种不同类型的死亡都需要特殊信息启动，都需要有新的基因表达，但一旦细胞开始进入死亡程序，其过程便有差异。例如，T细胞的死亡属于凋亡，其特点是膜肿胀，染色质凝聚于边缘，染色质DNA断裂成碎片；但神经细胞的程序性死亡却不出现这些特点，而是表现膜皱陷、核固缩、DNA保持不变。对这两种不同的表现有两种解释：一种认为凋亡可能包括若干不同的过程，而T细胞与神经元的凋亡可能各代表其中的一种；另一种解释认为神经元并不凋亡，而是执行另一种不同的分子机制。还有一些学者认为可能存在不只一种的调控程序性死亡的途径，而凋亡可能是其中的主要途径。程序性细胞死亡的基因性程序的本质是特殊的定时自杀，而凋亡则可被多种外源性因素及病理因素所诱导，故弄清程序性细胞死亡与凋亡的关系是必要的。凋亡是指一种特殊形式的细胞死亡，并已从形态学和生物化学角度对其特点予以界定，看来把细胞凋亡与程序性细胞死亡这两个名词完全等同是不恰当的，有必要对二者的异同及关系进一步深入研究。

细胞凋亡与程序性细胞死亡是多细胞动物生命活动过程中必不可少的过程，与细胞增殖同样重要。这种生与死的动态平衡保证了细胞向特定的组织、器官表型分化，构筑成熟的机体，维持正常的生理功能。细胞凋亡与程序性细胞死亡亦与胚胎发育缺陷、组织分化错乱、肿瘤及某些疾病的发生有密切关系。细胞凋亡或程序性细胞死亡失控不仅扰乱发育，还导致病变。对细胞凋亡调控的研究将为治疗及预防诸如肿瘤、中风、阿尔茨海默(Alzheimer's)病、某些病毒所致疾病、神经元退行性变、淋巴组织增生、炎症及免疫缺陷等许多疾病提供新的机会。

2 细胞凋亡的形态学特点

细胞凋亡一般发生在散在的个别细胞内，而不像细胞坏死那样累及邻近的一群细胞。在凋亡过程中出现一系列形态特征，这些形态特征可在细胞受到凋亡刺激后若干小时甚至若干日才开始出现，时间的长短取决于不同的组织及不同性质的刺激。首先出现的是染色质的浓缩，导致致密的、分离的、边界清晰的半月形的染色质颗粒集中于核膜边缘；染色质浓缩过程伴随有核膜及细胞膜的内陷，随后核碎裂成分离的片段，胞浆浓缩，细胞支架断裂，这些片段被细胞膜包裹；跟着出现的是凋亡细胞断裂成若干个有完整包膜包裹的凋亡小体（apoptosis body)，小体的大小及其内容差异甚大，大部分含有若干核片段，少数可能没有核片段。上述过程中不存在细胞坏死过程中出现的巨噬细胞浸润的炎症反应，而是凋亡小体由邻近细胞识别而被吞噬，最后被吞噬它的细胞内的溶酶体酶所降解。

许多类型细胞的凋亡伴随核小体间DNA的断裂，这需要激活内源性Ca^{2+}、Mg^{2+}依赖核酸内切酶将DNA降解。核小体间连接部位的双链断裂导致产生成倍的含有180～200碱基对的片段，这些片段可用琼脂糖凝胶电泳检测到。胞浆的浓缩是凋亡的超微结构的明显特点，这一过程的机制尚未完全明了。凋亡小体在其膜完整的情况下，迅速为其邻近细胞吞噬，意味着这一过程存在特异性的识别机制，而且可能存在不止一种机制。有些学者认为，在巨噬细胞表面有凝集素样（lectin-like）受体，可特异地识别暴露在凋亡小体表面的糖类的变化。已有证据证明，凋亡的胸腺细胞表面及凋亡的淋巴细胞表面的磷脂酰丝氨酸可被巨噬细胞特异地识别，当核碎片产生时胞膜完整性的保留，一些例子在光学显微镜下看来似多形核白细胞。同样，细胞器在电子显微镜下亦保留完整。吞噬作用多数由

邻近相似来源的细胞而不是由组织吞噬细胞执行。在电镜水平，凋亡表现为细胞有次序解体，最后被吞噬。在缺乏吞噬情况下（如在细胞培养时）凋亡细胞最终是继发性坏死，膜破坏，细胞溶解。

3　细胞凋亡的诱导

细胞凋亡或程序性细胞死亡可被多种内源性（细胞所属整体的其他细胞的信号）或环境源性（化学、物理及生物学）因素所诱发。大部分细胞凋亡与程序性细胞死亡的诱导物当其浓度过高时亦可导致细胞坏死，迅速分化中的细胞特别易被诱导凋亡。

细胞凋亡或程序性细胞死亡的诱导不是一个简单的线性改变过程，而是一种受高度调控的反应。细胞通过跨膜或表面受体被刺激，而诱发启动执行正常功能或程序性死亡的通道。耦联膜事件至程序性死亡的潜在机制包括：当细胞被刺激时，细胞内Ca^{2+}的水平、磷脂酰肌醇(phosphalidylinosilol)的水解、蛋白激酶C (protein kinase C)及酪氨酸激酶(tyrosine kinase)等的活性增高。最近研究提示，转录因子AP－1(被激活蛋白)与细胞凋亡有关，AP－1是Jun及Fos家族的成员。由于抑制生长因子而导致的细胞死亡首先出现Jun及Fos表达增高，而低水平的Jun及Fos则可提高细胞的存活。Colotta(1992)认为AP－1的表达是启动细胞死亡程序的临界点。但是这些转录因子究竟是直接调控"死亡基因"还是调节一些作为第2或中间的信息成分，目前尚不十分清楚。从线虫到哺乳动物(包括人)均发现有细胞死亡基因。线虫的主要死亡基因为ced－3和ced－4，ced－3编码的CED－3蛋白酶序列与哺乳动物的白细胞介素1β转化酶(interleukin－1β converting enzyme，ICE)同源。

4　细胞凋亡的生物化学背景

已证明细胞凋亡时核小体间DNA发生断裂，这一过程需要激活内源性Ca^{2+}、Mg^{2+}依赖性核酸内切酶把DNA降解，DNA断裂导致产生成倍的含有180～200碱基对的片段，这些片段可被琼脂糖凝胶电泳检测到。Arends (1990) 认为这个过程可能起着防止凋亡小体被其他细胞消化时，其内的基因物质进入细胞内的作用。凋亡在核小体间区域出现DNA断裂，染色质呈串珠状，DNA是线，而珠是组蛋白八聚物，珠之间的间隙决定线的长度，这通常是个别珠体积的数倍。因此，DNA核小体间碎片段数倍于单个核小体的DNA长度，即大致为180 bp，这种DNA断裂是否是凋亡的最可能原因仍有争议。一些研究表明，用锌或ATA抑制核酸内切酶活动可抑制凋亡。但这些抑制因子并非特异对凋亡核酸内切酶作用，而且在某些细胞凋亡时不存在核小体间DNA断裂，在核小体间断裂前已存在大得多的DNA间隙，通常达100～300 kb，其机制尚不清楚。

凋亡时胞浆浓缩的机制尚不清楚。细胞开始凋亡，形态等尚未改变、DNA尚未断裂时，β－微管蛋白(β-tubulin)mRNA增高并出现在胞浆内，一旦核酸内切酶被激活，β－微管蛋白基因便和DNA一道被降解。细胞进入凋亡时，组织型谷氨酸转化酶便出现并恒定地维持在较高水平，据认为谷氨酸转化酶的活动是参与细胞内蛋白质的耦合，以形成凋亡小体的稳定的支架，这有助于维持凋亡小体的完整，防止其内含物泄入细胞外间隙。凋亡的生物化学途径虽尚不完全清楚，但是已证实TNR家族参与受体调节性启动，半胱氨酸蛋白酶的ICE家族、神经酰胺(ceramide)、活性氧等均在凋亡过程中起调节作用。细胞周期调控元素如周期素Cyclin D1亦参与凋亡的调节。Flomerfelt等(1994)注意到在凋亡过程中还常有谷胱甘肽(glutathiones)转移酶基因表达增强，组织蛋白酶D、组织型纤维蛋白酶原激活剂及与细胞支架降解有关的酶的活性均有一定程度升高。

近年来分子遗传学和分子生物学的综合研究表明，在哺乳动物胞质中裂解细胞结构分子的蛋白酶有ICE、神经磷脂酶、粒性蛋白酶B、组织蛋白酶、细胞凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor，AIF)(线粒体释放的)和Calpain(胞内Ca^{2+}浓度高时活化)等，但细胞凋亡机制的中心成分是ICE族蛋白酶。Alnemri等(1996)根据ICE/CED－3族蛋白酶的两个催化特性分别用"C"(表示半胱氨酸蛋白酶的机制)和"apase"(表示在天冬氨酸之后裂解的性质)组成新词Capase，代替ICE/CED－3，Capase后缀的数字示其亚族的成员。

人的Capase族蛋白酶是Asp特异性半胱氨酸蛋白酶(ASCPs)，它们是无活性的酶原，或通过自动催化或被其他蛋白酶裂解成为有活性的蛋白酶。实验表明，ICE族各成员的过度表达均能诱发细胞凋亡。最近在被Capase－3激活的HeLa胞质中发现

一种诱发DNA断裂的蛋白质，称为DNA断裂因子(DNA fragmentation factor，DFF)。Lamins被Capase－6蛋白酶裂解，使染色质失去附着点而浓缩；胞质肌动蛋白和其相关蛋白a-fodrin被裂解，影响质膜和细胞骨架蛋白的结构和性能，使凋亡的细胞形成包膜的凋亡小体。

5 细胞凋亡的基因调控

促进凋亡及抑制凋亡的两类基因调控凋亡，二者配合才能启动凋亡，一些基因既可使细胞凋亡，亦可使细胞坏死。诱导细胞凋亡与程序性细胞死亡需要新的基因转录，基因产物可刺激或阻断这一进程，在这些基因中，Bcl－2家族基因对调控发育过程或成体细胞中的正常生活或细胞凋亡与程序性细胞死亡起着重要作用。近年来陆续发现与Bcl－2结构类似的Bcl－2家族成员，它们包含两个功能相反的类别，即抑制凋亡及促进凋亡。抑制类包括哺乳类的Bcl－2(Hocken-bery，1990)，Bcl-xL(Boise，1993)，Mcl－1(Kozopas，1993)，Adenovirus E1B－19K(Rao，1992)，Epstein-Barr virus(EBV)，BHRF1(Henderson，1993)，ced－9(Hengartner，1992)等；促进类包括Bax(Oltvai，1993)，BaK(Chittenden，1995)，NbK/BiK1(Boyd，1995)，Bad(Yang，1995)，Bcl-xs(Boise，1993)等。Bcl－2家族成员彼此相互作用，抑制凋亡Bcl－2家族成员必定伴随有促进凋亡Bcl－2家族成员，这提示二者相互拮抗。Oltvai等(1993)认为决定细胞命运的关键因素是抑制与促进二者间的比率，例如Bcl－2与Bax相互作用，Bcl－2水平较高时促进细胞存活，而Bax水平较高时则促进细胞死亡。此外还发现Bcl－2家族成员亦与家族外蛋白相互作用，如Bcl－2与促进凋亡的R－ras(Wang，1995)；与能提高Bcl－2阻断凋亡作用的Bag－1相互作用。Bcl－2的作用是清除可损害DNA、脂类及蛋白的氧自由基，他还可调节细胞内Ca^{2+}流量；Bcl－2亦与其他基因如C-myc、p53等相互作用以控制细胞的增殖及程序性死亡。已证明抑癌基因p53参与启动DNA受到损害的细胞的凋亡。Lane(1993)认为，p53不正常将导致变异细胞清除渠道的自我取消，从而引发肿瘤的发生及生长。C-myc的表达可具有双重的相互矛盾的意义，在一般情况下，C-myc表达的下调可促进凋亡；但在某些情况下，当关键性生长因子缺乏时，C-myc的高表达也可诱导细胞凋亡。

6 中枢神经系统发育中的细胞凋亡与细胞程序性死亡

脊椎动物神经系统在个体发生中即使没有遇到外在损害，其神经细胞在竞争靶源有限的神经营养因子(neuronotrophic factors，NTFs)过程中，在特定部位和时间也会按自身的程序死亡。哺乳动物从囊胚开始终生都有广泛、持续的细胞PCD。近十几年来的研究表明，NTFs及其受体在保障特定神经细胞的存活，促进生长、分化，特别是在防止凋亡方面有显著的生物学效应；实验性NTFs或其受体基因突变，可导致动物相关神经细胞出现明显的缺陷。同时，细胞死亡基因(cell death gene，ced)或其调控基因突变，会导致本该死亡的细胞不死亡，或该存活的细胞不存活。传导死亡信号分子的定点定向突变实验获得了同样的效果。这些研究结果为探索神经细胞因正向或负向凋亡失调所导致的退行变性或增生亢进机制和应用开辟了广阔的前景。

在神经系统发育过程中，原来产生的平均50％神经元被去除，一个主要调控存活神经元限度的机制是这些神经元的靶细胞所产生的神经营养因子的有限数量。例如神经生长因子(NGF)，由外周靶细胞产生，只有那些从它的靶组织接受到足够NGF的神经元才可以继续生长和分化，而其他的神经元则通过程序性死亡而消失，因此，程序性细胞死亡优先去除未能建立联系的神经元。这一发育过程保证在成熟机体中能建立对靶组织最适宜的支配(管理)。第3个在凋亡时增加表达的基因是c-fos，c-fos转录的启动较晚，而且在某些例子中明显地完全不启动，故c-fos似乎不是诱发凋亡的。凋亡时增加表达的还包括RP2及RP8，它们编码一些功能尚不清楚的蛋白产物。

Euqeue Johnson实验室的研究指出，去除NGF诱发凋亡的上颈节细胞定量检测到超过10种信息表达水平。转录因子C-Jun的表达表明在这些细胞的凋亡中是必要的，Cyclin D1的表达亦增加，这提示凋亡及有丝分裂有共同特点。有丝分裂的一些特点如细胞变圆在凋亡时亦具有。但其他细胞周期表达的基因则在凋亡时并不增加表达，DNA复制亦不发生。因此，虽然凋亡与细胞增殖在早期可能要经历某些共同的生化机制，但有丝分裂与凋亡的关系仍然不清楚，有待进一步研究。

在神经系统发育过程中，最早出现程序性死亡现象是在神经板转化为神经管时期。在神经管合拢之前，它与体节连接部位便出现程序性细胞死亡。Homma（1994）认为这一现象可能与神经管与表面外胚层分离有关。发育中神经元程序性死亡的一个作用是调控神经元的数目，从而使相关的两个神经元群落的联系精确适配。一般在两个群落建立联系前，供控群落的神经元数目往往比靶群落多，建立联系后未能与靶细胞取得联系的神经元便通过程序性死亡淘汰。已有不少报告证明发育中神经元轴突未能及时与靶细胞建立联系，因神经营养因子（NGF）被剥夺而死亡，一旦与靶细胞建立稳定联系后，神经元的存活就不再依靠神经营养因子。神经元程序性死亡的另一意义与神经通路纤维束的形成有关，Navascues（1985）报告在胼胝体、视神经形成过程中，在轴突束通路的轨迹处观察到神经元死亡现象。

中枢神经系统的神经元凋亡现象不仅存在于出生前发育阶段，亦出现在出生后发育阶段。已有不少学者观察到在哺乳类动物出生后一定期间内在视网膜、外侧膝状体、顶盖、四叠体、旁二叠体、海马、小脑皮质颗粒层、梨状皮质及新皮质等处均出现神经元程序性死亡（Kostovic，1990；Ferrer，1992；Wood，1993）。一些学者发现异常的神经元凋亡与中枢神经系统的发育异常有关，Keino（1994）通过对多指畸形鼠伴发的脑积水畸形的研究发现，多指畸形鼠脑室周围大量细胞死亡，他们认为这是导致脑室扩大，最终导致脑积水的原因。

总之，程序性细胞死亡与细胞凋亡是机体的一种基本生理机制并贯穿于机体的整个生命活动过程中，是维持机体正常生理功能和自身稳定的重要机制，具有重要的生物学意义。程序性细胞死亡的基本原则在进化中是保守的，在多细胞机体中遗传途径相同，在个体发生中是固有的生理过程。这一过程发生障碍可导致细胞增殖失控（肿瘤形成），也可造成神经退变性疾病（细胞凋亡亢进）。近年来的研究证明，NTFs 在保障神经细胞健康存活、执行生理功能、抵抗细胞毒、阻止凋亡和促进再生方面有重要的生物学效应；同时，也发现有多种病毒蛋白可以阻止或干扰凋亡信号的传导。这些研究成果对丰富基础理论和拓展新药品开辟了广阔的前景，也为临床治疗许多疾病带来了新的希望。

参考文献

Alnemri E S, Fernandes-Alnemri T, Litwack G, 1996. Cloning and expression of four novel isoforms of human interleukin-1B converting enzyme with different apoptotic activities[J]. *J. Biol Chem.*, **170**: 4312-4317.

Arends M J, Morri R G, Wyllie A H, 1990. Apoptosis: The role of the endo nuclease[J]. *Am J. Pathol.*, **136**: 593-608.

Boise L H, Gonzales-Garcia M, Postema C E, 1993. Bcl-x, a Bcl-2-related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic death cell[J]. *Cell*, **74**: 597-608.

Boyd J M, Gallo G J, Elangovan B, 1995. Bip1, a novel death-inducing protein shares a distinct sequence motif with Bcl-2 family proteins and interacts with viral and cellular survival-pormoting proteins[J]. *Oncogence*, **11**: 1921-1928.

Chittenden T, Harrington E A, O'Connor R, 1995. Induction of apoptosis by the Bcl-2 homologue Bak[J]. *Nature*, **374**: 733-736.

Colotta F, Polentarutti N, Sironi M, 1992. Expression and involvement of c-fos and c-jun protooncogenes in programmed cell death induced by growth factor deprivation in lymphoid cell lines [J]. *J. Biol. Chem.*, **267**: 18278-18283.

Ferrer I, Soriano E, Del Rio J A *et al*, 1992 Cell death and removal in the cerebral cortex during development[J]. *Prog. Neurobio.*, **39**: 1-4.

Flomerfelt F A, Miesfeld R L, 1994. Recessive mutations in a commom pathway block thymocyte apoptosis induce multiple signals[J]. *J. Cell Biol.*, **127**: 1729-1742.

Glicksmann A, 1950. Cell deaths in normal vertebrate [J]. *Ontogeny Bio. Rev Cambridge Philos Soc.*, **26**: 59-86.

Henderson S, Huen D, Rowe M, 1993. Epstein-Barr virus-coded BHRF1 protein, a viral homologue of Bcl-2 protects human B cell from programmed cell death[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**: 8479-8483.

Hengartner M O, Ellis R E, Hovitz H R, 1992. Caenorhabditis elegans gene ced-9 protects cells from programmed cell death[J]. *Nature*, **356**: 494-499.

Hockenbery D, Nunes G, Milliman C, 1990. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death[J]. *Nature*, **348**: 334-336.

Homma S, Yaginuma H, Openheim R W, 1994. Programmed cell death during the earliest stages of spinal cord development in the chick embryo: A possible means of early phenotypic selection [J]. *J Comp. Neurol.*, **345**: 377-395.

Kerr J F R, Wyllie A H, Currie A R, 1972. Apoptosis: a basic biological phenomen with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. *Br J. Cancer*, **26**: 239-257.

Kostovic I, Rakic P, 1990. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain[J]. *J Comp. Neurol*, **297**: 441-470

Lane D P, 1993. A death in the life of p53[J]. *Nature*, **362**: 786-787.

Lockshin R A, Williams C M, 1964. Programmed cell death. II. Endocrine potentiation of the breakdown of the intersegmental musclesof silk moths[J]. *J. Insect physiol.*, **10**: 643-649.

Oltval Z N, Millman C L, Korsmeyer S J, 1993. Bcl-2 heterodimerizes

in vivo with a conserved homolog, Bax that accelerates programmed cell death[J]. *Cell*. **74**: 609－619.

Rao L. Debbas M. Sabbatini P, 1992. The adenovirus E1A proteins induce apoptosis which is inhibited by the E1B 19K and Bcl－2 proteins[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**: 7742－7746.

Sanuder J W, 1966. Death in embryonic systems[J]. *Science*, **154**: 604－612.

Tara J R, 1966. Requirement for RNA and protein synthesis for induced regression of tadpole taiin organculture[J]. *Dev. Biol.*, **13**: 77－94.

Wang H G, Milan J A, Cox A D. 1995. R-ras promotes apoptosis cause by growth factor deprivation via a Bcl－2 suppressble mechanism [J]. *J. Cell Biol.*, **129**: 1103－1114.

Wood K A, Dipasquale B, Youle R, 1993. *In situ* labeling of granule cells for apoptosis-associated DNA fragmentation reveals different mechanisms of cell loss in developing cerebellum[J]. *Neuron*, **11**: 621－632.

Wylie A H, Morris R G, Smith A L, 1984. Chromatincleavage in apopsis association with condensed chromatin morphology and depence on marcromolecular synthesis[J]. *J. Pathol.*, **142**: 67－78.

Yang E, Zha J, Jockel J, 1995. Bad, a heterodimeric partner for Bcl-xL and Bcl-2, displace Bax and promotes cell death[J]. *Cell*, **80**: 285－291.

APOPTOSIS AND PROGRAMMED CELL DEATH

ZHENG De-shu

(*Institute of Neuroscience, Guangzhou Medical College, Guangzhou* 510182 *sylshu@public.guangzhou.gd.cn*)

Abstract: Apoptosis and programmed cell death are normal processes in multicellular organisms. They are as important as proliferation for tissue development and homeostasis. Disregulation of apoptosis and programmed cell death would not only result in disturbance of tissue development and homeostasis, but would also cause a serial pathological changes. The aim of this review is to summarize the current knowledge on morphology, induction, genetic regulation and biochemical background of apoptosis and programmed cell death.

Key words: Apoptosis; Programmed cell death; Gene regulation; Biochemical background